ITEM 47 : PUBERTE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

- Puberté normale = période de transition entre l'enfance et l'âge adulte, marquée par l'acquisition des caractères sexuels secondaires, la maturation de la fonction sécrétoire gonadique et l'acquisition des fonctions de reproductions

Développement pubertaire normal

= Ensemble de phénomènes physiques, psychiques, mentaux et affectifs
- Sur le plan physique : acquisition des **caractères sexuels secondaires**, accélération de la **croissance staturale**, **maturation de la fonction sécrétoire gonadique**, **acquisition des fonctions de reproduction**
- Sur le plan psychique : **autonomie** et **différenciation** par rapport aux parents
- Sur le plan mental : développement de la **pensée opératoire formelle**, permettant les nouvelles acquisitions scolaires
- Sur le plan affectif : début des **comportements sociaux** et **sexuels**

→ Contrôlé par des facteurs neuroendocriniens, génétiques, ethniques, nutritionnels, socio-économiques et médicaux

Mécanismes hormonaux

= Réactivation de l'axe hypothalamo-anté-hypophyso-gonadique
- **Hypothalamus** : **sécrétion pulsatile de GnRH**, stimulant l'antéhypophyse
- **Antéhypophyse** : **sécrétion de gonadotrophine FSH et LH**, induisant le développement des gonades et la sécrétion des stéroïdes sexuels (**testostérone** par le testicule chez le garçon, **œstradiol** puis **progestérone** par l'ovaire chez la fille)
- Action simultanée des hormones sexuelles sur l'axe somatotrope : accélération de croissance staturale
- **Sécrétion d'androgènes par les surrénales** (adrénarche) : **développement pilositaire**

Acquisition des caractères sexuels secondaires

Chez la fille

- **Développement des bourgeons mammaires** (1er signe) : 8 à 13 ans, 10,5 ans en moyenne
- Développement de la **pilosité pubienne (pubarche)** puis de la **pilosité axillaire**
- **Modification des OGE** : horizontalisation de la vulve, ↗ du volume des lèvres et du clitoris
- **Ménarche =** survenue des 1ère règles : **2 ans** après l'apparition du bourgeon mammaire

Chez le garçon

- **Augmentation du volume des testicules** (1er signe) = longueur > **25 mm** ou volume > **4 mL** : vers l'âge de 12 ans en moyenne, de 9,5 ans à 14 ans
- Développement de la **pilosité pubienne**, puis de la **pilosité axillaire**
- **Modification des OGE** (augmentation de la taille de la verge ≥ 6 cm)
- **Modification de la voix** (14-15 ans)
- **Gynécomastie transitoire** modérée fréquente

Stade de Tanner

= Acquisition des caractères sexuels secondaires : **pilosité** (P), **développement mammaire** chez la fille (S), **développement des OGE** chez le garçon (G)
- **Stades 1 (prépubère)** à **5 (stade adulte)**

Développement mammaire	Développement des OGE	Pilosité pubienne
S1 : Absence de développement mammaire **S2** : Petit bourgeon mammaire, élargissement de l'aréole **S3** : Glande mammaire dépassant la surface de l'aréole **S4** : Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande, sillon sous-mammaire **S5** : Aspect adulte, disparition de la saillie de l'aréole	**G1** : Testicule et verge de taille infantile **G2** : ↗ Volume testiculaire de **4 à 6 mL** **G3** : ↗ Volume testiculaire de **6 à 12 mL,** accroissement de la verge **G4** : ↗ Volume testiculaire de **12 à 16 mL**, accroissement de la verge **G5** : Aspect adulte	**P1** : Absence de pilosité **P2** : Quelques poils longs sur le pubis **P3** : Pilosité au-dessus de la symphyse **P4** : Pilosité pubienne fournie **P5** : Aspect adulte (triangulaire chez la femme, losangique chez l'homme)

Croissance staturale

= Accélération de la vitesse de croissance staturale : - Début avec les 1ers signes pubertaires chez la fille
- **Début décalé chez le garçon**
- **Fille** : - **5 à 8 cm/an**, croissance pubertaire totale de **23 à 35 cm**
- Taille finale à 18 ans de **165 cm** en moyenne
- **Garçon** : - **5 à 10 cm/an**, croissance pubertaire totale de **25 à 28 cm**
- Taille finale à 18 ans de **178 cm** en moyenne

Maturation osseuse

= Evalué par l'âge osseux : **Rx de la main et du poignet gauche de face**, comparé à l'atlas radiologique de référence (**méthode de Greulich et Pyle**)
- Indication : puberté pathologique, retard ou accélération de croissance
- Apparition du **sésamoïde du pouce** : contemporain du **démarrage pubertaire** = - **11 ans** chez la fille
- **13 ans** chez le garçon
- **Cartilages de conjugaison soudés** : - **15 ans** chez la fille
- **17 ans** chez le garçon

PUBERTE PRECOCE

= Signes de puberté < **8 ans** chez la fille et < **9,5 ans** chez le garçon : - ↗ **vitesse de croissance > 9 cm/an**
- ↗ **volume mammaire** et/ou **ménarche** chez les filles
- ↗ **volume testiculaire** (parfois unilatérale) chez le garçon

- Cause idiopathique dans **90% des cas chez la fille** et pathologique dans **2/3 des cas chez le garçon**

➙ De 8 à 9 ans chez la fille et 9,5 à 10,5 ans chez le garçon : **puberté avancée** (extrême de la normale)

Démarche diagnostique

C

- Antécédents familiaux : âge de début pubertaire des parents et de la fratrie, taille cible génétique
- Symptômes éventuellement associés : nycturie, polyuro-polydipsie, signes d'HTIC, signes visuels, syndrome dysmorphique, retentissement psychologique du développement pubertaire
- **Signes d'hyperandrogénie** chez la fille : **acné**, **hirsutisme**, **hypertrophie clitoridienne**
- **Tâches cutanées** : « café au lait » (**NF1**), chamois à bord effrangé (**syndrome de McCune-Albright**)
- Recherche d'une **dysplasie fibreuse des os** (**syndrome de McCune-Albright**)

Bio

Dosage des stéroïdes sexuels : **testostérone** chez le garçon (œstradiol peu utile : variations fortes)
- Diagnostic positif de puberté précoce, corrélé au développement des caractères sexuels 2ndr

Dosage des gonadotropines : **FSH** et **LH**, à **l'état basal** et **après stimulation** (**test au LH-RH**)
- En faveur d'une **cause centrale** : valeur élevée du pic de LH (supérieur au pic de FSH)
- En faveur d'une **cause périphérique** : valeurs indosables de FSH et LH

Dosage des androgènes en cas de signe d'hyperandrogénie : **sulfate de DHEA, testostérone, delta-4-androstènedione, 17-OH-progestérone**

PC

- Age osseux : **Rx de la main gauche de face**
- **Echographie pelvienne** chez la fille : - Recherche d'un processus tumoral ovarien
  - Appréciation de **l'imprégnation oestrogénique** : ↗ de longueur du corps utérin **> 35 mm**, apparition d'un renflement du corps utérin et d'une ligne de vacuité, présence de follicules ovariens
- Selon orientation : - Puberté précoce centrale : **IRM hypothalamo-hypophysaire** systématique
  - Puberté précoce périphérique : **imagerie des gonades**

Cause centrale

= **Réactivation prématurée** (lésionnelle ou non) de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique
- Apparition précoce et strictement iso-sexuelle des caractères sexuels 2ndres
- Accélération de la vitesse de croissance et avance d'âge osseux
- Valeurs élevés de stéroïdes sexuels, avec signes d'imprégnation oestrogénique à l'échographie pelvienne
- Valeurs élevés du **taux de LH à l'état basal** et **pic de LH prédominant** > au pic de FSH après stimulation au LH-RH

Cause

- Processus expansif intracrânien : - Tumoral **: gliome du chiasma, hamartome**
  - Non tumoral **: hydrocéphalie, kyste arachnoïdien**
- Origine séquellaire : **méningite, encéphalite, irradiation crânienne, traumatisme crânien**
- Maladie générale : - **Neurofibromatose 1**
  - **Sclérose tubéreuse de Bourneville**
- **Idiopathique** : **fréquent** (surtout chez la fille), diagnostic d'élimination ➙ traitement par **agoniste LH-RH**

Cause périphérique

= Production de stéroïdes en excès par les gonades : apparition précoce et iso-sexuelle des caractères sexuels 2ndr
- Accélération de la vitesse de croissance, et avance d'âge osseux
- Le volume des testicules chez le garçon peut rester à l'état infantile (développement des gonades sous la dépendance des gonadotrophines, diminuées par le rétrocontrôle)
- **Valeurs élevées de stéroïdes sexuels**, **signes d'imprégnation oestrogénique** à l'échographie pelvienne
- **Valeurs indosables des gonadotrophines** à l'état basal et après stimulation

Cause

- **Syndrome de McCune-Albright** (fille ++) = mutation GNAS : taches chamois, dysplasie fibreuse osseuse
- **Kyste ovarien** ou **tumeur ovarienne des cellules de la granulosa**
- **Testotoxicose** (mutation activatrice du récepteur LH) ou **tumeur testiculaire**
- **Tumeur sécrétant de l'hCG**

Autres

Hyper-androgénie

Signes isolés d'hyperandrogénie : **pilosité pubienne, hirsutisme, acné, hypertrophie clitoridienne**
- **Tumeur surrénalienne** : dosage des androgènes, imagerie des surrénales
- **Bloc enzymatique** : dosage 17-OH-progestérone

Développement précoce et isolé d'un seul caractère sexuel secondaire

= Sans accélération de la vitesse de croissance ni avance d'âge osseux
- **Prématurée thélarche** = développement mammaire isolé
- **Prématurée pubarche** (ou **adrénarche**) = pilosité pubienne isolée
- **Prématurée ménarche** = métrorragies isolées

➙ Eliminer : - **Puberté précoce centrale** en cas de prématurée thélarche
- **Puberté précoce périphérique d'origine surrénalienne** en cas de prématurée pubarche
- **Tumeur** ou **corps étrangers** en cas de métrorragies isolées

RETARD PUBERTAIRE

- Chez le garçon : absence d'augmentation du volume testiculaire **> 14 ans**
- Chez la fille : absence de développement mammaire **> 13 ans**
- Dans les 2 sexes : - Absence de puberté complète **4 ans** après les 1ers signes (ménarche chez la fille)
  - Petite taille ou défaut d'accélération de la vitesse de croissance

Démarche diagnostique	C		- **Antécédents familiaux** : âge de début pubertaire des parents et de la fratrie, taille cible génétique - Symptômes éventuellement associés : **signes d'HTIC, signes visuels, atteinte d'autres axes hypophysaires** (frilosité, asthénie, SPUPD), **anosmie/hyposmie** (**syndrome de Kallman**)… - **Retentissement psychologique** du retard pubertaire - Recherche d'un **syndrome dysmorphique** : phénotype turnérien - Examen des OGE : **cryptorchidie, micropénis**
	Bio	**Dosage des stéroïdes sexuels**	- **Testostérone** diminuée chez le garçon : diagnostic positif → **Œstradiol** peu utile chez la fille
		Dosage des gonadotrophines	- **Hypogonadisme hypogonadotrope** = cause centrale ou retard pubertaire simple : **FSH** et **LH** basse - **Hypogonadisme hypergonadotrope** = cause périphérique : **FSH** et **LH** élevé
		Dosages hormonaux spécifiques	= En cas d'hypogonadisme hypogonadotrope : **inhibine B** et **test de stimulation au LH-RH** - En faveur d'une **cause centrale** : - Valeur basse d'inhibine B - Faible réponse au test au LH-RH - En faveur d'un **retard simple** : - Valeur plus élevée d'inhibine B - Meilleure réponse au test au LH-RH
		Dosage d'autres hormones antéhypophysaires	= **TSH, T4L, IGF1, cortisol, prolactine** : mise en évidence d'une **insuffisance antéhypophysaire** multiple - Si situation évocatrice : cassure staturale, autres signes d'atteinte hormonale
	PC		- **Age osseux** : impubérisme toujours anormal si âge osseux **> 13 ans** chez le garçon ou **> 11 ans** chez la fille - En cas d'hypogonadisme **hypogonadotrope** : **IRM hypothalamo-hypophysaire** systématique - En cas d'hypogonadisme **hypergonadotrope** : **caryotype standard** systématique
Cause centrale	Cause organique		- **Tumeur hypophysaire : craniopharyngiome, adénome à prolactine** - **Déficit gonadotrope avec panhypopituitarisme** : avec ou sans syndrome de post-hypophyse ectopique, avec ou sans interruption de la tige pituitaire - **Déficit gonadotrope isolé congénital** : avec anosmie (**syndrome de Kallman**) ou sans - **Déficit gonadotrope syndromique** : **syndrome de Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl, CHARGE** - **Séquelles d'irradiation crânienne** ou de **traumatisme crânien**
	Cause fonctionnelle		- **Malnutrition** : **malabsorption digestive (maladie cœliaque), anorexie mentale** - **Maladie chronique : mucoviscidose, insuffisance rénale, insuffisance cardio-respiratoire** - **Pathologie endocrinienne** : **hypothyroïdie, hypercorticisme, hyperprolactinémie** (**neuroleptique…**) - **Sport intensif** (chez la fille)
Cause périphérique	Anomalie chromo-somique	Chez la fille	- **Syndrome de Turner**
		Chez le garçon	**Syndrome de Klinefelter** : = **47, XXY** : **1,6/1000 garçons** - **Puberté traînante** avec **absence de développement pubertaire complet** : **infertilité**, volume testiculaire < 35 mm de longueur - **Morphologie eunuchoïde**, **gynécomastie** fréquente - QI global ± normal avec souvent un déficit dans le domaine verbal
	Anomalie gonadique		- **Dysgénésie gonadique** - Lésion acquise : **chimiothérapie/irradiation testiculaire, cryptorchidie opérée**
Idiopathique	**Retard pubertaire simple**		= Diagnostic le plus fréquent, notamment chez le garçon : diagnostic d'élimination - Diagnostic présomptif : - Antécédents familiaux de puberté tardive - Infléchissement statural progressif < 1 DS (sans cassure) - Retard d'âge osseux < 13 ans chez le garçon ou < 11 ans chez la fille - Absence d'éléments en faveur d'un déficit gonadotrope central - Démarrage pubertaire spontané après un certain temps ± **traitement hormonal substitutif**